

PCT/JP 2004/011297

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

30.7.2004

REC'D 16 SEP 2004

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   1 月 3 0 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 2 2 9 5 8  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 0 2 2 9 5 8 ]

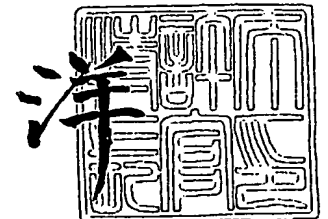
出   願   人            日 本 曹 達 株 式 会 社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   9 月   3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号   出証特 2 0 0 4 - 3 0 7 9 2 3 2

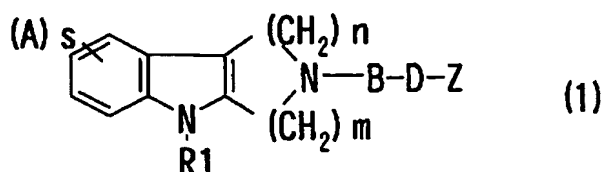
【書類名】 特許願  
【整理番号】 03P00114  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/33  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内  
    【氏名】 梅田 信広  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内  
    【氏名】 白土 史恵  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内  
    【氏名】 内田 誠一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内  
    【氏名】 椎木 康介  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内  
    【氏名】 池山 聖一  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000004307  
    【氏名又は名称】 日本曹達株式会社  
    【代表者】 井上 克信  
【代理人】  
    【識別番号】 100113860  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 松橋 泰典  
【先の出願に基づく優先権主張】  
    【出願番号】 特願2003-291881  
    【出願日】 平成15年 8月11日  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 044347  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0303064

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



〔式中、R 1 は、水素原子、（ハロゲン原子、水酸基、又は C<sub>1-6</sub> アルコキシ基などで置換されていてもよい）C<sub>1-6</sub> アルキル基、（ハロゲン原子、水酸基、又は C<sub>1-6</sub> アルコキシ基などで置換されていてもよい）C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル基、（ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、又は C<sub>1-6</sub> アルキル基などで置換されていてもよい）ベンゾイル基、又は（ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、又は C<sub>1-6</sub> アルキル基などで置換されていてもよい）ベンジル基を表し、

A は、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、又は 1-イミダゾリル基を表し、

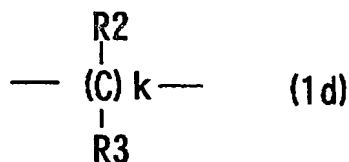
s は 0 又は 1～4 の整数を表し、s が 2 以上のとき、A は、同一又は相異なっているもよく、

n、m はそれぞれ独立して 1 又は 2 の整数を表し、

B は、メチレン基又はカルボニル基を表し、

D は、下記式 (1 d) に示す基を表し、

【化 2】



（式中、R 2 及び R 3 は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>2-6</sub> アルケニル基、C<sub>2-6</sub> アルキニル基、C<sub>2-6</sub> アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub> アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub> アシルオキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C<sub>3-6</sub> シクロアルキル基、又は（ニトロ基、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、又は C<sub>1-6</sub> アルキル基などで置換されていてもよい）フェニル基を表し、k は、0 又は 1～15 の整数を表す。k が 2 以上のとき、R 2 及び R 3 は、R 2 同士、R 3 同士、及び R 2 と R 3 の相互間において、それぞれ同一又は相異なっているもよい。）

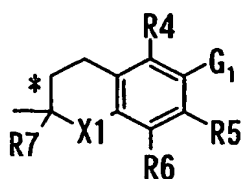
Z は、G 1 で置換されたクロマン-2-イル基、G 1 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G 1 で置換されたチオクロマン-2-イル基、G 1 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又は G 1 で置換された 1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G 1 は、式：NHR {式中、R は、水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル基、（ニトロ基、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、又は C<sub>1-6</sub> アルキル基などで置換されていてもよい）ベンゾイル基を表す。}、又は OR 8 {式中、R 8 は、水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル基、（水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキル基で置換されていてもよい）ベンゾイル基を表す。} を表す。] で示されるカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩。

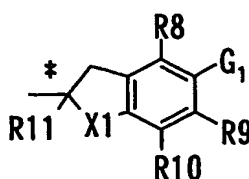
【請求項 2】

Zが、下記式 (A)、(B)、又は (C)

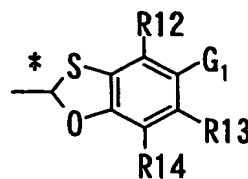
【化3】



(A)



(B)



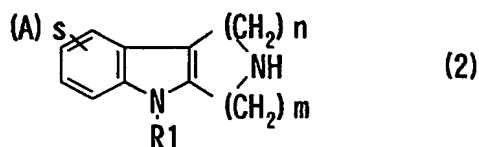
(C)

(式中、\*は、不斉炭素原子を表し、X1は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R4～R14は、それぞれ独立して水素原子又はC<sub>1</sub>-6アルキル基を表す。) で表される基を示すことを特徴とする請求項1記載のカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式 (2)

【化4】



(2)

(式中、A、R1、n、m及びsは、式 (1) におけるA、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表す。) で示されるアミン化合物と、式 (3)

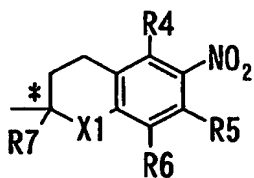
【化5】

YOC-D-Z'

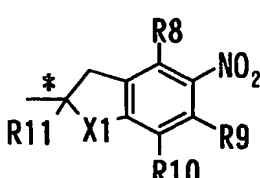
(3)

(式中、Yは、水素原子、水酸基又はハロゲン原子を表し、Dは、式 (1) におけるDと同じ基を表し、Z'は式: (A)', (B)', 又は (C)'

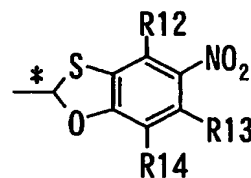
【化6】



(A)'



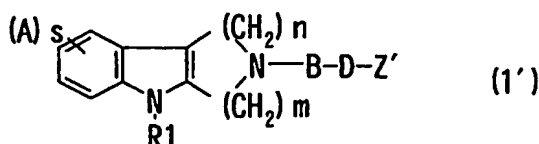
(B)'



(C)'

(式中、\*、X1、R4～R14は、式 (A)、(B)、(C) における\*、X1、R4～R14とそれぞれ同じものを表す。) で表わされる基を表す。) で示される化合物とを反応させる工程1を有することを特徴とする式 (1')

【化7】



(1')

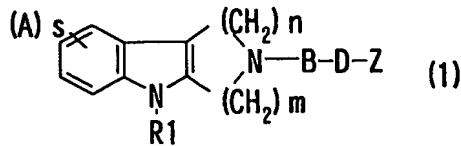
(式中、A、R1、n、m及びsは、式 (2) におけるA、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、B、D及びZ'は、式 (3) におけるB、D及びZ'とそれぞれ同じ

基を表す。)で示されるニトロ化合物の製造法。

【請求項 4】

工程 1 で得られたニトロ化合物のニトロ基を還元剤を用いてアミノ基に変換する工程 2 を有することを特徴とする式 (1)

【化 8】

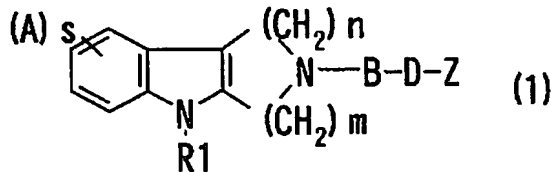


(式中、A、B、D、R1、n、m及びsは、式(1')におけるA、B、D、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Zは式(1')におけるニトロ基をアミノ基に変換した基を表す。)で示されるカルボリン系化合物の製造法。

【請求項 5】

式 (1)

【化 9】



(式中、A、B、D、Z、R1、n、m及びsは、前記A、B、D、Z、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表す。)で示されるカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗酸化薬。

【請求項 6】

式 (1) 中、Zが、前記式 (A)、(B)、又は (C) を示すことを特徴とする請求項 5 記載の抗酸化薬。

【請求項 7】

請求項 5 記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬。

【請求項 8】

請求項 5 記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする脳梗塞治療薬。

【請求項 9】

請求項 5 記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする網膜の酸化障害抑制薬。

【請求項 10】

加齢性黄斑変性症あるいは糖尿病性網膜症等に対する請求項 9 記載の網膜の障害抑制薬。

【請求項 11】

請求項 5 記載の抗酸化薬を含有することを特徴とするリポキシゲナーゼ阻害薬。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】カルボリン系化合物、製造法及び抗酸化薬

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規なカルボリン系化合物、その製造法、当該化合物を有効成分とする抗酸化薬及びこれを用いた腎疾患、脳血管障害治療薬、網膜の酸化障害抑制薬、リポキシゲナーゼ阻害薬に関する。

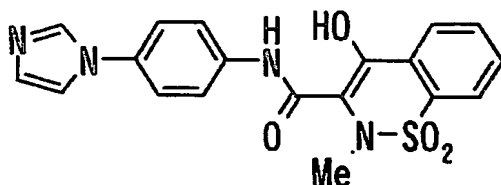
## 【背景技術】

## 【0002】

近年、生体内での過酸化脂質の生成とそれに付随したラジカル反応が、膜障害や細胞障害等を介して、生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになってきた。それに伴い、抗酸化薬及び過酸化脂質生成抑制薬の医薬への応用が種々試みられており、多種の抗酸化薬の研究がなされている（例えば、非特許文献1）。かかる抗酸化薬として、特定のキノン誘導体を含む炎症、感染等に基づくエンドトキシンショックの治療及び予防に用いる医薬組成物（例えば、特許文献1）や、細胞増殖抑制作用、血管新生抑制作用を有する自己免疫疾患の治療及び予防に用いるヒドロキサム酸誘導体（例えば、特許文献2）や、抗酸化剤、ラジカルスカベンジャーとして有用な2, 3-ジヒドロベンゾフラン誘導体（例えば、特許文献3、4、5）等が知られている。また、抗高脂血症作用を有し、動脈硬化症の治療及び予防に有用なイミダゾール系化合物（例えば、特許文献6）や、抗関節炎活性を有する下記式で表されるベンゾチアジンカルボキサミド（例えば、特許文献7）が知られている。

## 【0003】

## 【化1】



更に、カルボニルアミノフェニルイミダゾール誘導体（特許文献8、特許文献9、特許文献10参照）や、動脈硬化、肝疾患、脳血管障害等の種々の疾患の予防・治療剤として有用な過酸化脂質生成抑制作用を有するアミノジヒドロベンゾフラン誘導体（特許文献11）や、カルボリン系化合物を含む抗高脂血症薬（特許文献12）や、抗酸化防御系が不十分なときに生じる酸化ストレスの結果生じる脂質、タンパク質、炭水化物およびDNAに損傷を有意に改善するジヒドロベンゾフラン誘導体（特許文献13）や、脳卒中および頭部外傷に伴う脳機能障害の改善、治療及び予防に有効である光学活性アミノジヒドロベンゾフラン誘導体（特許文献14）等が知られている。

## 【0004】

エネルギー需要が大きいにもかかわらず、その供給が循環血液に依存していることから、脳は虚血に対して極めて脆弱である。種々の原因により脳血流が途絶え脳虚血に陥るとミトコンドリア障害や神経細胞内のカルシウム上昇などが引き金となって活性酸素種が発生し、また、虚血後の血流再開時には酸素ラジカルが爆発的に発生することが知られている。これらの活性酸素種が最終的には脂質、蛋白質、核酸などに対して作用し、それぞれを酸化させ細胞死を引き起こすと言われている。このような病態に対する治療として抗酸化薬があり、日本ではエダラボンが脳保護薬として認可され、用いられている。

## 【0005】

アラキドン酸に代表される不飽和脂肪酸へ酸素を添加するリポキシゲナーゼ（LO）は、酸素添加部位により、5-LO、8-LO、12-LO及び15-LO等が知られている。このうち5-LOは強力な炎症メディエーターであるロイコトリエンを合成する初発酵素である。ロイコトリエン類は、喘息、リュウマチ性関節炎、炎症性大腸炎、乾癬等種

々の炎症性疾患に関与しており、その制御は、これらの疾患の治療に有用である。12-L Oや15-L Oは、アラキドン酸以外にも、リノール酸やコレステロールエステル、リン脂質、低比重リポタンパク質(LDL)とも反応し、その不飽和脂肪酸に酸素添加を添加することが知られている(非特許文献2)。マクロファージは、スカベンジャー受容体を介して、酸化修飾されたLDLを無制限に取りこんで泡沫細胞となり、これが、動脈硬化巣形成の最初のステップとなることは広く知られている。12-L O及び15-L Oは、マクロファージに高レベルで発現しており、LDLの酸化修飾の引き金として必須であることも明らかにされている(非特許文献3)。これらの制御は、動脈硬化に起因する各種疾患の治療に有用である(特許文献15)。

#### 【0006】

白内障や黄斑変性症など老化に伴って多発する眼疾患の多くは、フリーラジカル・活性酸素が関連する酸化的ストレスがその発症要因の一つとして考えられている(例えば、非特許文献4、5、6)。眼組織中で、網膜は水晶体とともに老化の影響を受けやすい組織として知られている(例えば、非特許文献7)。網膜は高級不飽和脂肪酸を多く含むこと、網膜血管及び脈絡膜血管の両方から栄養を受けており、酸素消費が多いこと等から種々のフリーラジカルの影響を受けやすく、例えば太陽光など生涯に亘って受ける光は網膜にとっての酸化ストレスの代表的なものである。地上に到達する太陽光の大部分が可視光線と赤外線とで占められ、そのうち数%含まれる紫外線は可視光線や赤外線に比べ生体との相互作用が強く健康に与える影響が大きい。紫外線は波長の違いにより、UV-A(320~400nm)、UV-B(280~320nm)、UV-C(190~280nm)、に区分され、生体に対する作用や強さが異なっているが、これまで、細胞毒性が特に強い290nm以下の紫外線は成層圏のオゾン層により吸収され、地上にはほとんど到達しないと考えられてきた。しかしながら、近年、環境破壊が原因と考えられるオゾンホール の出現により、地球に到達する紫外線量が増加し、南半球では紫外線が関連する皮膚障害や皮膚がんが急増していることから、網膜に到達するUV-Aの影響により、網膜障害は非常に高くなると考えられている。

#### 【0007】

眼疾患の中で加齢性黄斑変性症は失明度の高い網膜障害であり、アメリカでは1000万人が軽度の症状を呈しており、45万人以上がこの疾病による視覚障害をもっていると考えられている(例えば、非特許文献8)。急激な高齢化社会に突入している日本においてもこの疾病の増加が懸念される。黄斑変性症の発症のメカニズムは不明な点が多いが、この病変の進行には網膜での光吸収による過酸化反応が関与しているとの指摘がある(例えば、非特許文献9、10)。また、その発症前期にはドルーゼと言われるリポフスチン様蛍光物質の出現が認められており、リポフスチンは、過酸化脂質の二次的分解産物であるアルデヒドとタンパク質の結合により生成することから、紫外線や可視光線による網膜での脂質過酸化反応が、この網膜障害を誘起する可能性が考えられる。

#### 【0008】

このような抗酸化作用による網膜疾患の予防、治療に有用な特定のジヒドロフラン誘導体を含有する網膜疾患治療剤(例えば、特許文献16)や、プロピオニルL-カルニチン又は薬理学上許容される塩と、カロテノイドを含有する網膜の黄斑変性を含む視力及び網膜変化の薬剤(例えば、特許文献17)等が知られている。

【特許文献1】特開昭61-44840号公報

【特許文献2】特開平1-104033号公報

【特許文献3】特開平2-121975号公報

【特許文献4】欧州特許出願公開第345593号明細書

【特許文献5】欧州特許出願公開第483772号明細書

【特許文献6】国際公開第95/29163号パンフレット

【特許文献7】独国特許出願公開第DE3,407,505号明細書

【特許文献8】特開昭55-69567号公報

【特許文献9】欧州特許出願公開第324377号明細書

- 【特許文献10】欧州特許出願公開第458037号明細書  
【特許文献11】特開平5-140142号公報  
【特許文献12】国際公開第00/006550号パンフレット  
【特許文献13】国際公開第96/28437号パンフレット  
【特許文献14】特開平6-228136号公報  
【特許文献15】特開平2-76869号公報  
【特許文献16】特開平6-287139号公報  
【特許文献17】国際公開第00/07581号パンフレット  
【非特許文献1】ジャーナル・オブ・アメリカン・オイル・ケミスト・ソサイアティ (J. Amer. Oil Chemists, Soc. ), 第51巻, 200項, 1974年  
【非特許文献2】Biochem. Biophys. Acta, 第1304巻, 第652項, 1996年  
【非特許文献3】J. Clin. Invest., 第103巻, 第15972項, 1999年  
【非特許文献4】アンダーソン (Anderson R. E. ), クレッツァー (Kretzer F.L. ), ラブ (Rapp L. M. ) 「フリーラジカルと眼の疾患」 Adv. Exp. Med. Biol. , 第366巻, 73項, 1994年  
【非特許文献5】ニシゴオリ (Nishigori H. ), リー (Lee J. W. ), ヤマウチ (Yamauchi Y. ), イワツル (Iwatsuru M. ) 「発芽鶏胚のグルコチコイド誘発白内障における過酸化脂質変性とアスコルビン酸の効果」 Curr. Eye Res. , 第5巻, 37項, 1986年  
【非特許文献6】トルスコット (Truscott R. J. W. ), オーガスチン (Augusteyn R. C. ) 「正常又は白内障のヒト水晶体におけるメルカプト基の作用」 Exp. Eye Res. , 第25巻, 139項, 1977年  
【非特許文献7】ヒラミツ (Hiramitsu T. ), アームストロング (Armstrong D. ) 「網膜における脂質過酸化反応に対する抗酸化剤の予防効果」 Ophthalmic Research , 第23巻, 196, 1991年  
【非特許文献8】ビタミン広報センター (東京) VICニュースレター No.105, 4項, 2002年  
【非特許文献9】幸村定昭「白内障と活性酸素・フリーラジカル、活性酸素・フリーラジカル」, 第3巻, 402項, 1992年  
【非特許文献10】ソルバッハ (Solbach U. ), ケイハウワー (Keilhauer C. ), クナーベン (Knabben H. ), ウルフ (Wolf S. ) 「加齢性黄斑変性症における網膜自己蛍光像」 Retina, 第17巻, 385項, 1997年

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

##### 【0009】

本発明は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供し、更に、酸化、特に光酸化による網膜障害を抑制する網膜の酸化障害抑制薬や、リポキシゲナーゼ阻害剤を提供することを課題とする。

#### 【課題を解決するための手段】

##### 【0010】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、既存の抗酸化薬の効力が十分でない原因は、薬剤が標的部位に到達しないか、標的部位到達前に活性を失活してしまうためであると考え、より臓器移行性のよい、特に血液脳関門又は血液網膜関門を通過しやすい抗酸化薬の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、式(1)で示される化合物が所期の目的を達成した。さらに、投与経路によらず優れたin vivo抗酸化作用を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

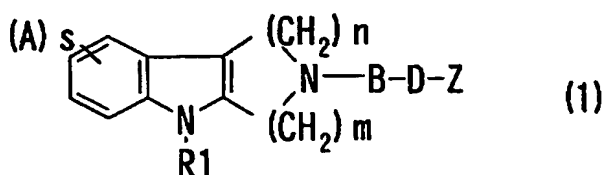
すなわち本発明は、

#### 1. 式(1)

##### 【0011】



## 【化2】



〔式中、R1は、水素原子、(ハロゲン原子、水酸基、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などで置換されていてもよい) C<sub>1-6</sub>アルキル基、(ハロゲン原子、水酸基、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などで置換されていてもよい) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、(ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基などで置換されていてもよい) ベンゾイル基、又は(ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基などで置換されていてもよい) ベンジル基を表し、

Aは、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は1-イミダゾリル基を表し、

sは0又は1~4の整数を表し、sが2以上のとき、Aは、同一又は相異なっているもよく、

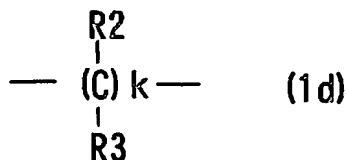
n、mはそれぞれ独立して1又は2の整数を表し、

Bは、メチレン基又はカルボニル基を表し、

Dは、下記式(1d)に示す基を表し、

【0012】

## 【化3】



(式中、R2及びR3は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、又は(ニトロ基、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基などで置換されていてもよい) フェニル基を表し、kは、0又は1~15の整数を表す。kが2以上のとき、R2及びR3は、R2同士、R3同士、及びR2とR3の相互間において、それぞれ同一又は相異なっているもよい。)、

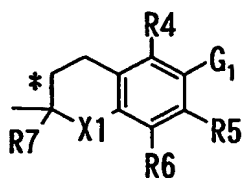
Zは、G1で置換されたクロマン-2-イル基、G1で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G1で置換されたチオクロマン-2-イル基、G1で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又はG1で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G1は、式：NHR | 式中、Rは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、(ニトロ基、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基などで置換されていてもよい) ベンゾイル基を表す。|、又はOR8 | 式中、R8は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、(水素原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよい) ベンゾイル基を表す。| を表す。] で示されるカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩。

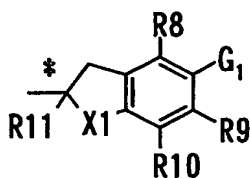
2. Zが、下記式(A)、(B)、又は(C)

【0013】

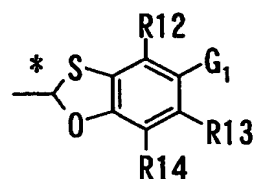
## 【化4】



(A)



(B)



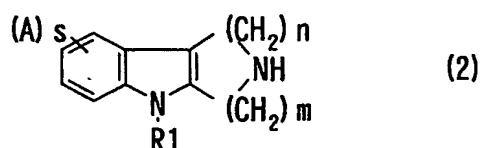
(C)

(式中、\*は、不斉炭素原子を表し、X1は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R4～R14は、それぞれ独立して水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す。)で表される基を示すことを特徴とする1記載のカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 3. 式(2)

【0014】

## 【化5】



(2)

(式中、A、R1、n、m及びsは、式(1)におけるA、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表す。)で示されるアミン化合物と、式(3)

【0015】

## 【化6】

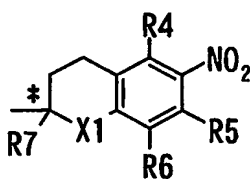
YOC-D-Z'

(3)

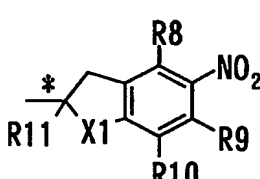
(式中、Yは、水素原子、水酸基又はハロゲン原子を表し、Dは、式(1)におけるDと同じ基を表し、Z'は式：(A)'、(B)'、又は(C)'

【0016】

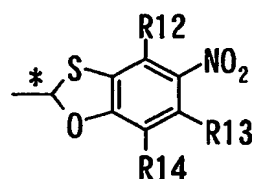
## 【化7】



(A)'



(B)'

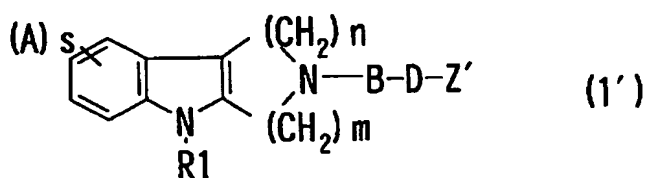


(C)'

(式中、\*、X1、R4～R14は、式(A)、(B)、(C)における\*、X1、R4～R14とそれぞれ同じものを表す。)で表わされる基を表す。)で示される化合物とを反応させる工程1を有することを特徴とする式(1')

【0017】

【化 8】

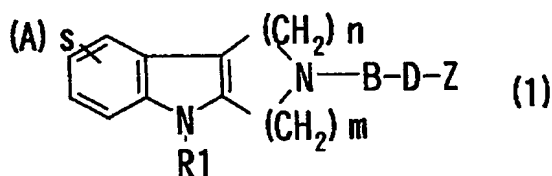


(式中、A、R1、n、m及びsは、式(2)におけるA、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、B、D及びZ'は、式(3)におけるB、D及びZ'とそれぞれ同じ基を表す。)で示されるニトロ化合物の製造法。

4. 工程1で得られたニトロ化合物のニトロ基を還元剤を用いてアミノ基に変換する工程2を有することを特徴とする式(1)

【0018】

【化 9】

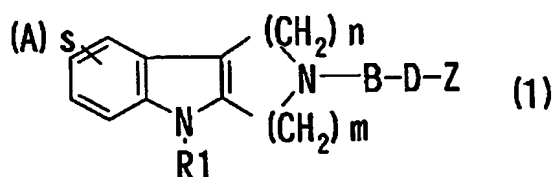


(式中、A、B、D、R1、n、m及びsは、式(1')におけるA、B、D、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Zは式(1')におけるニトロ基をアミノ基に変換した基を表す。)で示されるカルボリン系化合物の製造法。

5. 式(1)

【0019】

【化 10】



(式中、A、B、D、Z、R1、n、m及びsは、前記A、B、D、Z、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表す。)で示されるカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗酸化薬。

6. 式(1)中、Zが、前記式(A)、(B)、又は(C)を示すことを特徴とする請求項5記載の抗酸化薬。

7. 5記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬。

8. 5記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする脳梗塞治療薬。

9. 5記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする網膜の酸化障害抑制薬。

10. 加齢性黄斑変性症あるいは糖尿病性網膜症等に対する9記載の網膜の障害抑制薬。

11. 5記載の抗酸化薬を含有することを特徴とするリポキシゲナーゼ阻害薬。

である。

【発明の効果】

【0020】

本発明のカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩は、動脈硬化症をはじめ心

筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化細胞障害による疾病の治療に有効な抗酸化活性を有し、光等の酸化による網膜障害を有効に抑制することができ、本発明のカルボリン系化合物を含有する優れた抗酸化薬とすることができ、副作用が少ない網膜の酸化障害抑制薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

前記式(1)で表される化合物において、

R1は、水素原子、(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、水酸基、又はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、などで置換されていてもよい)メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基、(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、水酸基、又はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、などで置換されていてもよい)アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、又は(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基などで置換されていてもよい)ベンゾイル基、又は(ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基などで置換されていてもよい)ベンジル基、を挙げることができるが、水素原子又はメチル基が好ましい。

【0022】

Aは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は1-イミダゾリル基、を表す。

【0023】

sは0又は1~4の整数を表し、sが2以上のとき、Aは複数存在するが、これら複数のAは、同一でも相異なってもよい。

【0024】

n、mはそれぞれ独立して1又は2の整数を表す。

【0025】

Bは、メチレン基又はカルボニル基を表す。

Dを表す式(1d)中、R2、R3は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-3-ペンチニル、1-ヘキシニル、1, 1-ジメチル-2-ブチニル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル基、アリルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-メチル-2-プロペニルオキシ等のC<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、1-メチル-2-プロピニルオキシ等のC<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニロキシ基、ブチロキシ基等のC<sub>1-6</sub>アシルオキシ基、又はフルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、クロロシクロプロピル、ジクロロシクロプロピル、1

ーメチルー 2, 2-ジクロロシクロプロピル、クロロシクロブチル、ジクロロシクロブチル、クロロシクロペンチル、ジクロロシクロペンチル、クロロシクロヘキシル、ジクロロシクロヘキシル、テトラフルオロシクロブチル等のハロゲン原子で置換されていてもよい C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、又は(ニトロ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等の C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル等の C<sub>1-6</sub>アルキル基、で置換されてもよい) フェニル基、を表す。

## 【0026】

なお、k は、0 又は 1~15 の整数を表し、k が 2 以上のとき、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> はそれぞれ複数存在するが、これら複数の R<sub>2</sub> 又は R<sub>3</sub> は、R<sub>2</sub> 同士、R<sub>3</sub> 同士において、また、R<sub>2</sub> と R<sub>3</sub> の相互間において、それぞれ同一でも相異なってもよい。

## 【0027】

これらの D において、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は水素原子、メチル基又はフェニル基、k は 0、1、2、3、4 又は 5 が好ましい。

## 【0028】

Z としては以下の環状基が挙げられる。

## 【0029】

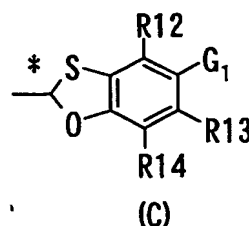
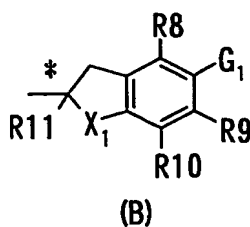
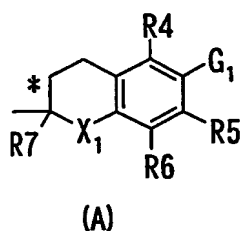
G<sub>1</sub> で置換されたクロマン-2-イル基、G<sub>1</sub> で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G<sub>1</sub> で置換されたチオクロマン-2-イル基、G<sub>1</sub> で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又は G<sub>1</sub> で置換された 1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基である。

## 【0030】

かかる Z としては、次の各構造式で表される基を挙げることができる。

## 【0031】

## 【化 11】



上記式中、\* は不斉炭素原子を表し、X<sub>1</sub> は酸素原子又は窒素原子を表す。

## 【0032】

また、R<sub>4</sub>~R<sub>14</sub> は、それぞれ独立して、水素原子、又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等の C<sub>1-6</sub>アルキル基、を表す。

## 【0033】

G<sub>1</sub> は、式: NHR {式中、R は、水素原子、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等の C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、又は(ニトロ基、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等の C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル等の C<sub>1-6</sub>アルキル基、で置換されていてもよい) ベンゾイル基を表す。}、又は式: OR<sub>8</sub> {式中、R<sub>8</sub> は、水素原子、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等の C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、(水素原子、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等の C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソ

プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基、で置換されてもよい) ベンゾイル基を表す。

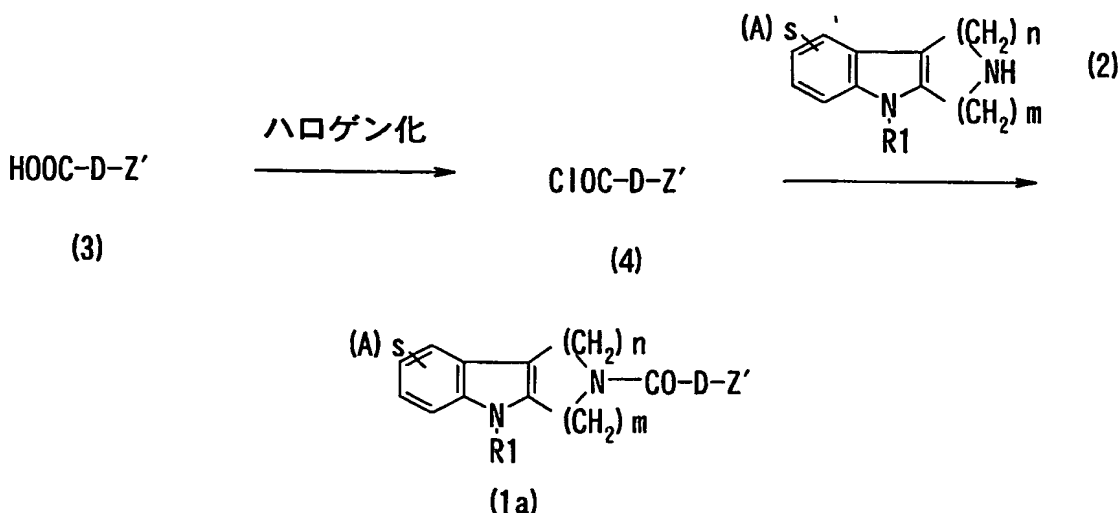
【0034】

(化合物の製造方法)

本発明のカルボリン系化合物である前記式(1)で表される化合物は、例えば、次のようにして製造することができる。

【0035】

【化12】



式中、A、D、R1、n、m及びsは、式(1)におけるA、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)'、(B)'、又は(C)'と同じ基を表す。

【0036】

即ち、式(3)で示されるカルボン酸誘導体を、塩化チオニル、五塩化リン、シュウ酸ジクロリド等のハロゲン化剤を用いて、酸クロリド(4)を得たのち、得られた酸クロリドを不活性有機溶媒中、塩基存在下に、式(2)で示されるアミンと反応させることにより、式(1a)で示されるニトロ化合物であるアミド誘導体を得ることができる。

【0037】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以下THFと略記する)、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(以下DMFと略記する)、ジメチルスルホキシド(以下DMSOと略記する)、ピリジン等を用いることができる。

【0038】

反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等のアミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等を挙げることができる。

【0039】

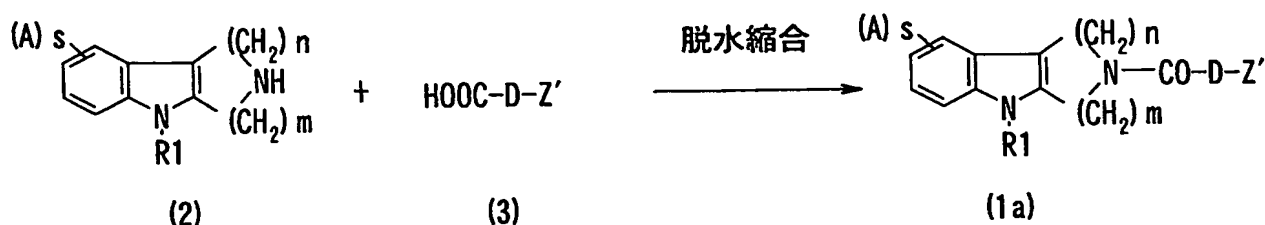
反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは0～80℃で行われる。

(製造法2)

別法として、下記反応式に従って製造することもできる。

【0040】

## 【化13】



式中、A、D、R1、n、m及びsは、式(1)におけるA、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)'、(B)'、又は(C)'と同じ基を表す。

## 【0041】

即ち、式(3)で示されるカルボン酸と式(2)で示されるアミンとを、常法により脱水縮合させることにより、式(1a)で示されるニトロ化合物であるアミド誘導体を得るものである。

## 【0042】

この脱水縮合反応は、適当な縮合剤の存在下に行うことができる。この場合、縮合剤としては、例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン等を挙げることができる。

## 【0043】

また、この反応において、反応系に、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等を共存させることにより、反応をより速やかに進行させることができる。

## 【0044】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO、ピリジン等を挙げることができる。

## 【0045】

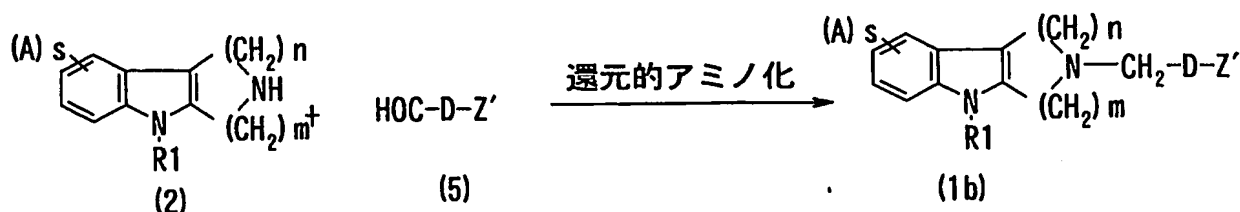
反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは0～80℃で行われる。一般式(2)で示される化合物は文献記載の既知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 1980年, 第23巻, P. 635-643、シンセシス (Synthesis), 1977年, P. 645-646、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 1977年, 第20巻, P. 600-602など]によって製造することができる。

## (製造法3)

別法として、下記反応式に従って製造することもできる。

## 【0046】

## 【化14】



式中、A、D、R1、n、m及びsは、式(1)におけるA、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)'、(B)'、又は(C)'と同じ基を

表す。

【0047】

即ち、式(5)で示されるアルデヒドと式(2)で示されるアミンとを、常法により還元的アミノ化させることにより、式(1b)で示されるニトロ化合物であるアミン誘導体を得ることができる。

【0048】

この還元的アミノ化反応は、適当な酸触媒の存在下、還元剤を添加することにより行うことができる。この場合、酸触媒としては、例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類、硫酸、塩酸等の無機酸類を挙げることができる。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド等を挙げることができる。

【0049】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO、ピリジン等を挙げることができる。

【0050】

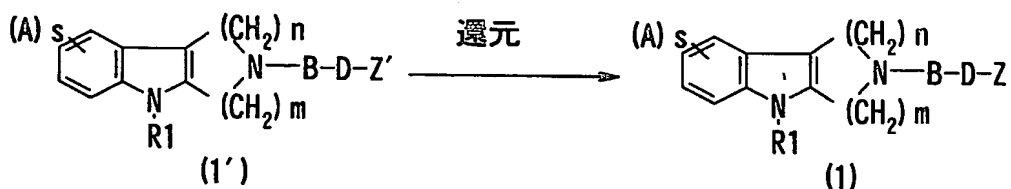
反応は、 $-15^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点程度、好ましくは室温で行われる。

(製造法4)

別法として、下記反応式に従って製造することもできる。

【0051】

【化15】



式中、A、B、D、R1、Z、n、m及びsは、式(1)におけるA、B、D、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)'、(B)'、又は(C)'と同じ基を表す。

【0052】

即ち、式(1a)、(1b)等の式(1')で示されるニトロ化合物を触媒を用いて水素添加を行うことにより、式(1)で示されるアニリン化合物を得るものである。

【0053】

触媒としては、パラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等を挙げることができる。

【0054】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類、DMF等のアミド類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、酢酸エチル等のエステル類等及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

【0055】

反応は、 $0^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点程度、好ましくは $20\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行われる。

【0056】

本発明において、反応終了後は、通常の後処理を行うことにより目的物を得ることができる。



## 【0057】

本発明化合物の構造は、IR、NMR及びMS等から決定した。

## 【0058】

なお、前記式(1)で表される本発明化合物には、いくつかの光学活性体及び互変異性体が存在し得る。これらは、すべて本発明の範囲に含まれるものである。

## 【0059】

前記式(1)で表される化合物の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸の塩や、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。これらは、通常の合成化学的手法により容易に製造することができる。

## 【0060】

(抗酸化薬)

本発明のカルボリン系化合物は、抗酸化作用を有することから、低比重リポ蛋白(Low density lipoprotein、以下LDLと略記する。)の酸化変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化の治療薬に適用することができる。と共に、酸化作用に基づく各種疾病、例えば、老化痴呆性疾患、心臓病、癌、糖尿病、消化器疾患、熱傷、眼疾患、腎疾患等の治療薬としても有用である。更に、脳卒中や心筋梗塞等の虚血性臓器疾患では、虚血部位の血液再灌流時に種々の活性酸素が発生し、脂質過酸化反応による細胞膜破壊等により組織障害が増悪されるが、本発明のカルボリン系化合物は、その抗酸化活性により種々の活性酸素や過酸化脂質を除去し、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血臓器障害の治療薬に適用することができる。また、本発明のカルボリン系化合物は、リポキシゲナーゼ阻害作用を有し、リポキシゲナーゼの作用を阻害することによりアラキドン酸をHETEに変換するのを抑制することができる。また、本発明の化合物のなかには、ドーパミン放出抑制作用が少なくパーキンソン様等の副作用を伴う可能性が少ない化合物も含まれる。

## 【0061】

更に、本発明のカルボリン系化合物は、網膜の酸化障害に起因する疾病、糖尿病、高血圧症、動脈硬化症、貧血症、白血病、全身性エリテマトーデスや強皮症等の結合組織疾患、テイヤックス(Tay-Sacks)病やフォークトシュピールマイヤー(Vogt-Spielmeyer)病等の先天代謝異常等の全身疾患に起因する網膜の血管障害や炎症性及び変性病変、また、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈周囲炎等の網膜血管の障害、網膜剥離や外傷に由来する網膜の炎症や変性、加齢黄斑変性症等の加齢に伴う網膜の変性疾患、先天的な網膜変性疾患等の網膜局所の疾患の予防および治療に用いることができ、特に光酸化障害により発症する加齢黄斑変性症等の疾患の治療薬として有用である。

## 【0062】

本発明の抗酸化薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有するものであれば、特に限定されるものではなく、上記疾病の医薬として、任意の様式で投与することができる。例えば、経口、経鼻、非経口、局所、経皮又は経直腸で投与することができ、その形態も、固体、半固体、凍結乾燥粉末又は液体の剤形、例えば、錠剤、坐薬、丸薬、軟質及び硬質カプセル、散薬、液剤、注射剤、懸濁剤、エアゾル剤、持続放出製剤等とすることができる。正確な投与量を処方でき、かつ、簡便に投与することができる適当な剤形とすることができる。

## 【0063】

また、本発明の抗酸化薬は、有効成分と、慣用の医薬用担体又は賦形剤の他、他の薬剤、アジュバント等を他の成分と反応しない範囲で含有する組成物とすることができる。かかる組成物は、投与様式に応じて、有効成分を1~99重量%、適当な医薬用担体又は賦形剤を99~1重量%含有するものとすることができ、好ましくは、有効成分を5~75重量%、残部を適当な医薬用担体又は賦形剤とするものである。

## 【0064】

本発明の抗酸化薬には、投与様式に拘わらず、所望により、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、他の成分と反応しない範囲で、例えば、クエン酸、ソルピタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を添加することもできる。

## 【0065】

このような製剤は、通常の方法、例えば、レミントン・ファルマシューティカル・サイエンス (Remington's Pharmaceutical Sciences) 第18版、マック・パブリッシング・カンパニー、イーストン、ペンシルバニア (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania) 1990年刊等に教示される記載に従って製造することができる。

## 【0066】

本発明の抗酸化薬において、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量は、個人及び処置される疾病の病状により変動される。通常、治療有効1日用量は、体重1Kgあたり、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される1種又は2種以上の塩0.14mg~14.3mg/日とすることができ、好ましくは、体重1Kgあたり0.7mg~10mg/日、より好ましくは、体重1Kgあたり1.4mg~7.2mg/日とすることができる。例えば、体重70Kgのヒトに投与する場合、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の用量範囲は、1日10mg~1.0g、好ましくは、1日50mg~700mg、より好ましくは、1日100mg~500mgとなるが、これは飽く迄目安であって、処置の病状によってはこの範囲以外の用量とすることができる。

## 【0067】

本発明の抗酸化薬の経口用の抗酸化薬に適用される賦形剤としては、任意の通常用いられる賦形剤、例えば、医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を挙げることができる。また、経口用の抗酸化薬には、希釈剤として、例えば、乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等を、崩壊剤として、例えば、クロスカルメロースナトリウム又はその誘導体等を、結合剤として、例えば、ステアリン酸マグネシウム等を、滑沢剤として、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等を含有させることができる。

## 【0068】

注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート(商品名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、可溶化ないし溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

## 【0069】

また、本発明の抗酸化薬を坐剤とする場合には、担体として体内で徐々に溶解する担体、例えば、ポリオキシエチレングリコール又はポリエチレングリコール(以下PEGと略記する)、具体的には、PEG1000(96%)又はPEG4000(4%)を使用し、かかる担体に式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩0.5~50重量%を分散したものを挙げることができる。

## 【0070】

本発明の抗酸化薬を液剤とする場合は、担体として水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール等を使用し、かかる担体に式(1)の化合物又はその薬学的

に許容される塩を 0.5～50 重量%と共に、任意の医薬アジュバントを溶解、分散させる等の処理を行い、溶液又は懸濁液としたものが好ましい。

#### 【0071】

(網膜の光酸化障害抑制薬)

本発明の網膜の光酸化障害抑制薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する抗酸化薬を含有するものであれば、特に限定されるものではなく、投与様式、投与形態、投与量も上記抗酸化薬と同様の様式、形態、投与量とすることができ、また、上記抗酸化薬と同様の製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることができ、賦形剤、崩壊剤、結合剤等や、有効成分と反応しない他の網膜酸化障害抑制薬の 1 種又は 2 種以上を適宜加えてもよく、また、上記の他に、他の薬効を有する成分を適宜含有させてもよい。また、投与形態としては、上記抗酸化薬における場合と同様の投与形態の他、点眼剤、眼軟膏剤とすることができる。

#### 【0072】

本発明の網膜の光酸化障害抑制薬を点眼剤とする場合は、本発明のカルボリン系化合物を通常使用される基剤溶媒に加え水溶液又は懸濁液とし、pH を 4～10、好ましくは 5～9 に調整することができる。点眼剤は無菌製品とするため滅菌処理を行なうことが好ましく、かかる滅菌処理は製造工程のいずれの段階においても行うことができる。点眼剤の本発明のカルボリン系化合物の濃度は、0.001～3% (W/V)、好ましくは 0.01～1% (W/V) であり、投与量も症状の程度、患者の体質等の種々の状態により 1 日 1～4 回、各数滴等とすることができる。上記投与量は飽く迄目安であり、この範囲を超えて投与することもできる。

#### 【0073】

上記点眼剤には、本発明のカルボリン系化合物と反応しない範囲の緩衝剤、等張化剤、防腐剤、pH 調整剤、増粘剤、キレート剤、可溶化剤等の各種添加剤を適宜、添加してもよい。かかる緩衝剤としては、例えば、クエン酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、アミノ酸等を挙げることができ、等張化剤としては、例えば、ソルビトール、グルコース、マンニトール等の糖類、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム等の塩類等を挙げることができ、防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸又はその塩等を挙げることができ、pH 調整剤としては、例えば、リン酸、水酸化ナトリウム等を挙げることができ、増粘剤としては、例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースやその塩等を挙げることができ、キレート剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウム等を挙げることができ、可溶化剤としては、例えば、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等を挙げることができる。

#### 【0074】

また、本発明の網膜の光酸化障害抑制薬を眼軟膏剤とする場合、本発明のカルボリン系化合物を通常使用される眼軟膏基剤、例えば、精製ラノリン、白色ワセリン、マクロゴール、プラスチック、流動パラフィン等と混合したものとすることができ、無菌製品とするため滅菌処理をしたものが好ましい。眼軟膏剤における本発明のカルボリン系化合物の濃度は、0.001～3% (W/W)、好ましくは 0.01～1% (W/W) であり、投与量も症状の程度、患者の体質等の種々の状態により 1 日 1～4 回等とすることができる。上記投与量は飽く迄目安であり、この範囲を超えて投与することもできる。

#### 【0075】

本発明の網膜の光酸化障害抑制薬は、優れた抗酸化作用を有するので、例えば、加齢黄斑変性症等の加齢に伴う網膜の変性疾患の予防および治療に有効である。以下、実施例により本発明のカルボリン系化合物を詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの実

施例に限定されるものではない。

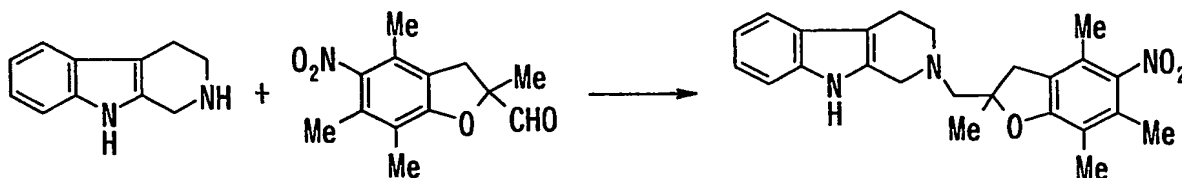
【実施例 1】

【0076】

工程 1: (±)-2-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ベータカルボリンの製造

【0077】

【化 16】

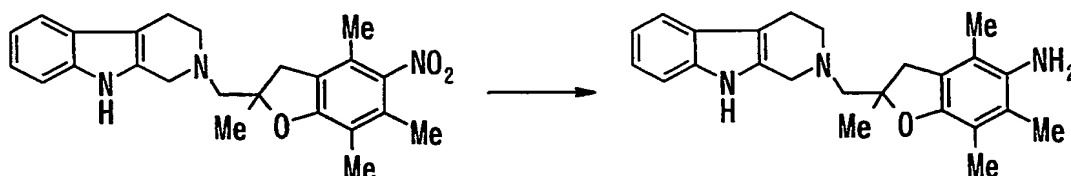


2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド 2.0 g、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ベータカルボリン 1.52 g、塩化メチレン 50 ml、酢酸 0.8 ml、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 2.04 g を加え、室温で一晩攪拌した。氷-水中に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応液をクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル = 50:1）で精製し、目的物を 1.49 g 得た。

工程 2: (±)-2-(5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ベータカルボリンの製造

【0078】

【化 17】



(±)-2-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ベータカルボリン 1.49 g、塩化第一すず 2.49 g、塩酸 11 ml、エタノール 25 ml を加え、加熱還流を 6.5 時間したのち、氷-水中に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応液をクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 100:3）で精製し、目的物を 1.07 g 得た。（融点 150-153℃）

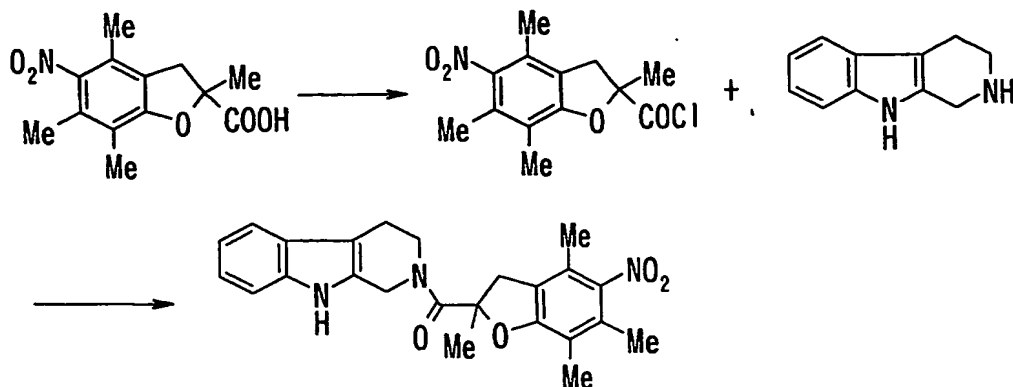
【実施例 2】

【0079】

工程 1: (±)-(1, 3, 4, 9-テトラヒドロベータカルボリン-2-イル)-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル)メタノンの製造

【0080】

## 【化18】

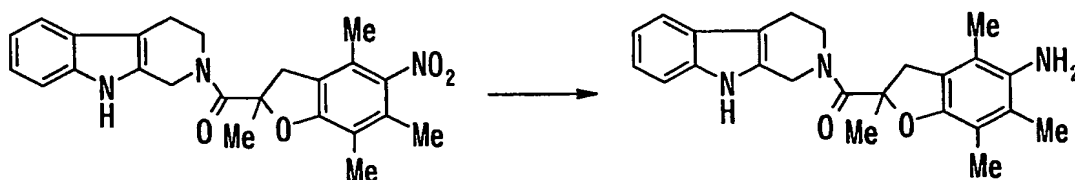


2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸 0.5 g、塩化メチレン 20 ml、塩化チオニル 0.27 g を加え、2 時間加熱還流した。室温に戻し、溶媒を留去し、2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニルクロライドを得た。2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ベータカルボリン 0.33 g、トリエチルアミン 0.23 g、DMF 15 ml に DMF に溶解した 2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニルクロライドを加え、室温で一晩攪拌した。氷-水中に注ぎ、結晶をろ取した。結晶をクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で精製し、目的物を 0.54 g 得た。

工程 2：（±）-（5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル）-（1, 3, 4, 9-テトラヒドロベータカルボリン-2-イル）-メタノンの製造

【0081】

## 【化19】



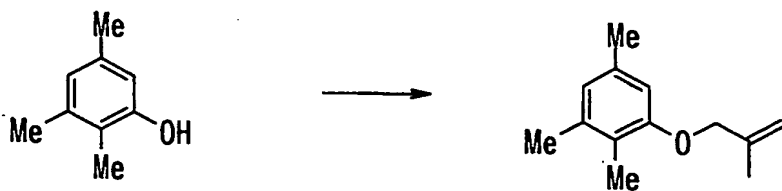
（±）-（1, 3, 4, 9-テトラヒドロベータカルボリン-2-イル）-（5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル）メタノン 0.54 g、亜鉛 1.86 g、塩化カルシウム 2 水和物 0.19 g、エタノール 30 ml を加え、一晩加熱還流した。不溶物をセライトろ過し、溶媒を留去した。水を加え、クロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝50：1）で精製し、目的物を 0.19 g 得た。（融点 129-133℃）

【参考例 1】

2, 3, 5-トリメチルフェニル 2-メチル-2-プロペニルエーテルの製造

【0082】

## 【化20】



2, 3, 5-トリメチルフェノール 91. 1 g、3-クロロ-2-メチルプロペン 65. 3 g、炭酸カリウム 99 g を DMF 700 ml に加え、80℃で3時間攪拌した。冷却後、反応液を氷-水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン＝1：1）で精製し、目的物を102 g 得た。

## 【参考例2】

2-メチル-2-プロペニル-3, 5, 6-トリメチルフェノールの製造

## 【0083】

## 【化21】



2, 3, 5-トリメチルフェニル 2-メチル-2-プロペニルエーテル 26. 6 g をジエチルアニリン 131 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下200℃で2時間攪拌した。冷却後、6N-塩酸中に注ぎエーテル抽出した。希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン＝1：1）で精製し、目的物を21. 4 g 得た。

## 【参考例3】

2-ヒドロキシメチル-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフランの製造

## 【0084】

## 【化22】



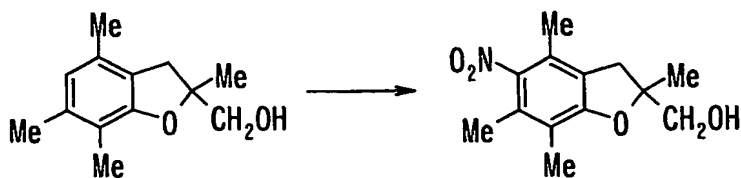
2-メチル-2-プロペニル-3, 5, 6-トリメチルフェノール 31. 86 g を塩化メチレン 600 ml に溶解し、0℃を維持しながら徐々にメタクロロ過安息香酸 47. 5 g を投入した。0℃で2時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ込んだ。有機層をクロロホルム抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を17 g 得た。

## 【参考例4】

2-ヒドロキシメチル-2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフランの製造

## 【0085】

## 【化23】



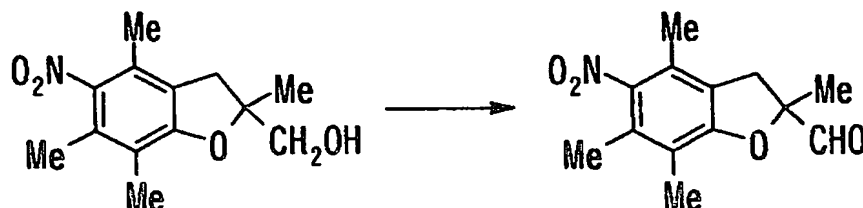
2-ヒドロキシメチル-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン 2. 3 g を無水酢酸 30 ml に溶解し、0℃を維持しながら硝酸 1. 9 ml を滴下した。0℃で1時間攪拌した後、氷-水中に注ぎ、室温で1時間攪拌した。反応液をエーテル抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を 1. 34 g 得た。

## 【参考例5】

2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒドの製造

【0086】

## 【化24】



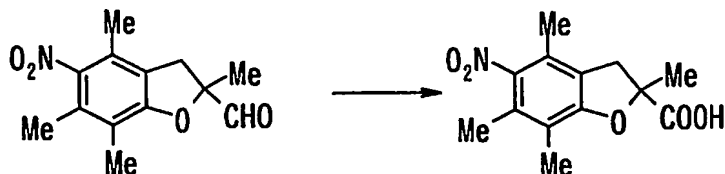
アルゴン雰囲気下、シュウ酸ジクロリド 0. 57 ml を塩化メチレン 12 ml に溶解し、-78℃まで冷却した。この溶液に塩化メチレン 2 ml に溶解した DMSO 1. 1 ml を -65℃以下で滴下し、そのまま 10 分攪拌した。さらに、塩化メチレン 4 ml に溶解した 2-ヒドロキシメチル-2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン 1. 34 g を滴下し、-78℃で 3 時間攪拌した。反応終了後、トリエチルアミン 4. 2 ml を滴下し、室温まで昇温し、1N-塩酸を加えた。有機層をクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を 0. 86 g 得た。

## 【参考例6】

2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸の製造

【0087】

## 【化25】



2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド 2. 39 g、2-メチル-2-ブテン 31 g を t-ブタノール 190 ml に溶解し、氷冷下で、亜塩素酸ナトリウム 7. 77 g、リン酸二水素ナトリウム二水和物 10. 1 g を溶解した水 78 ml を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。2-メチル-2-ブテンと t-ブタノールを減圧留去した後、水を加え、エーテル抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫

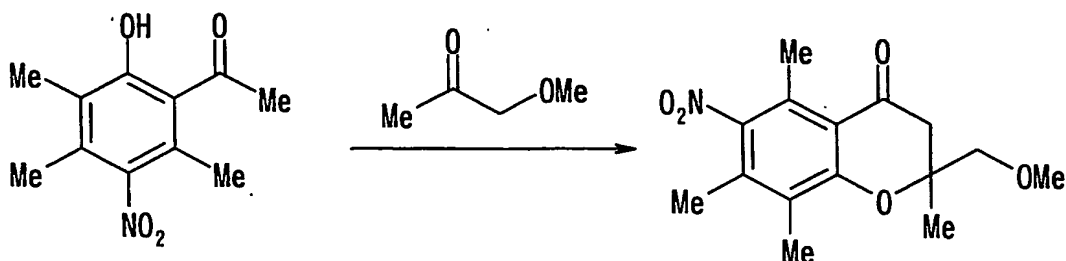
酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣にエーテル-ヘキサンを加え、結晶化させることにより目的物を 1.20 g 得た。

【参考例 7】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-4-オンの製造

【0088】

【化26】



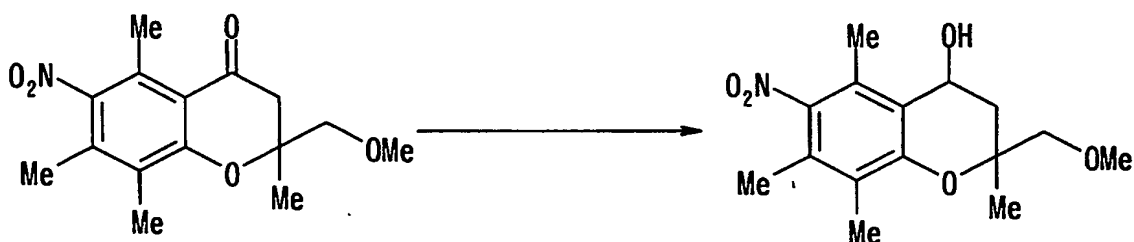
5-ニトロ-2-ヒドロキシ-3, 4, 6-トリメチルアセトフェノン 66.5 g とメトキシアセトン 78.8 g をトルエン 500 ml に溶解した反応液に、室温でピロリジン 6.4 g を加え、室温で 24 時間攪拌し、さらに 3 時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：1 から 3：1）に付し、目的物 29.2 g を得た。

【参考例 8】

6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0089】

【化27】



6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-4-オン 10 g に、メタノール 100 ml を加え、0℃で水素化ホウ素ナトリウム 1.3 g を添加し、0℃で 1 時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、目的化合物 10.1 g を得た。

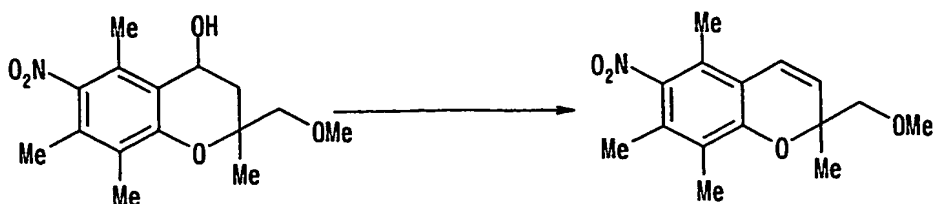
【参考例 9】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル(2H)クロメンの製造

【0090】



## 【化 28】



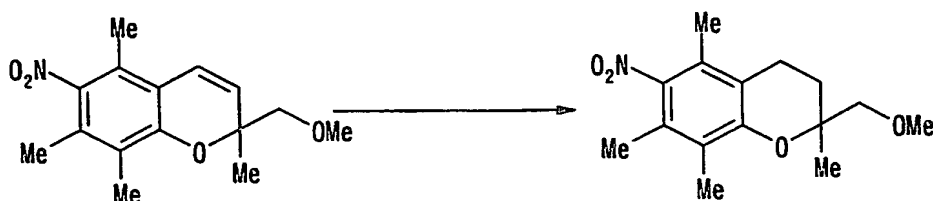
6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン 10.1 g にベンゼン 200 ml を加え、p-トルエンスルホン酸を 1.0 g 添加し、ディーンスタークを用いて 2 時間加熱還流を行った。反応液を水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.4 g を得た。

## 【参考例 10】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマンの製造

## 【0091】

## 【化 29】



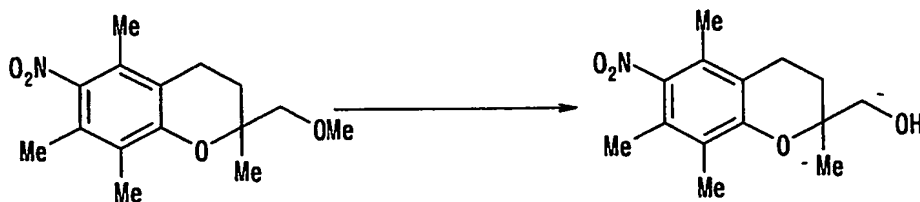
6-ニトロ-2-メトキシメチル-2,5,7,8-テトラメチル(2H)クロメン 9.4 g をエタノール 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 1.0 g を加え、次に水素を封入し、室温で常圧下、24 時間接触水素付加反応を行った。反応終了後、反応液を濾過し、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.5 g を得た。

## 【参考例 11】

6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマンの製造

## 【0092】

## 【化 30】



6-ニトロ-2-メトキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン 9.5 g を塩化メチレン 80 ml に溶解し、0℃で窒素気流下、1 M 三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 31.4 ml を加え、0℃で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2:1）に付し、目的物 4.5 g を得た。

## 【参考例 12】

6-ニトロ-2-ホルミル-2,5,7,8-テトラメチルクロマンの製造

## 【0093】

## 【化 3 1】



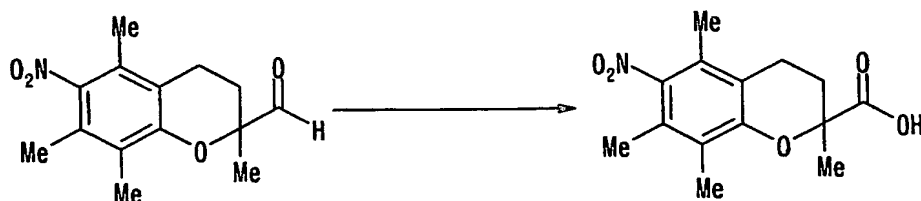
−60℃で窒素気流下、シュウ酸ジクロリド 1.6 ml を塩化メチレン 40 ml に溶解し、−60℃で DMSO 3.1 ml を滴下した後、5 分間攪拌した。次に 6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン 3.9 g を塩化メチレン 10 ml に溶解した液を、−60℃で窒素気流下滴下した後、−60℃で 30 分間攪拌した。次にトリエチルアミン 12 ml を−60℃で添加し、徐々に室温に上げ、反応を終了させる。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、目的物 3.4 g の結晶を得た。

## 【参考例 13】

6-ニトロ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造

## 【0094】

## 【化 3 2】



6-ニトロ-2-ホルミル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン 2.3 g を t-ブタノール 150 ml に溶解し、2-メチル-2-ブテン 23 g を室温に加えた。次に、亜塩素酸ナトリウム 5.8 g とリン酸二水素ナトリウム二水和物 7.6 g を水 60 ml に溶解した水溶液を室温で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。有機層は 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で分液し、エーテル層は廃棄した。水層は、10% 塩酸で pH 4 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、得られた結晶をヘキサンで洗浄する事で、目的物 1.6 g を得た。

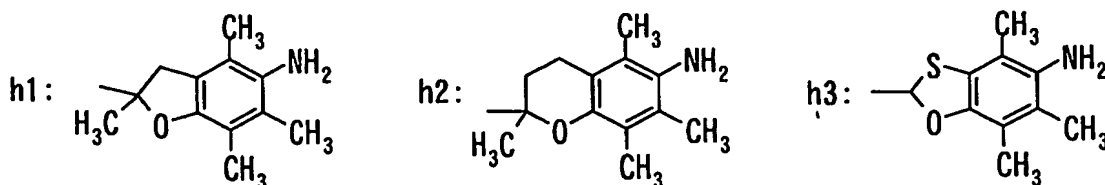
上記実施例記載の化合物を含め、本発明化合物の実施例を第 1 表、第 2 表、及び第 3 表に示す。なお、以下の表中の記号、略号は前記と同じ意味を表す。

## 【0095】

Me: メチル、Ph: フェニル

## 【0096】

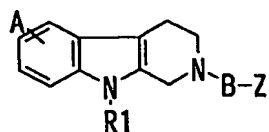
## 【化 3 3】



## 【0097】

【表 1】

第 1 表



| 化合物番号 | A                | R1 | B               | Z  | 物理恒数<br>[ ] 融点℃ |
|-------|------------------|----|-----------------|----|-----------------|
| 1     | -                | H  | CH <sub>2</sub> | h1 | [150-153]       |
| 2     | -                | H  | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 3     | -                | H  | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 4     | 6-OMe            | H  | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 5     | 6-OMe            | H  | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 6     | 6-OMe            | H  | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 7     | 6-(1-imidazolyl) | H  | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 8     | 6-(1-imidazolyl) | H  | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 9     | 6-(1-imidazolyl) | H  | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 10    | -                | H  | CO              | h1 | [129-133]       |
| 11    | -                | H  | CO              | h2 |                 |
| 12    | -                | H  | CO              | h3 |                 |
| 13    | 6-OMe            | H  | CO              | h1 |                 |
| 14    | 6-OMe            | H  | CO              | h2 |                 |
| 15    | 6-OMe            | H  | CO              | h3 |                 |
| 16    | 6-(1-imidazolyl) | H  | CO              | h1 |                 |
| 17    | 6-(1-imidazolyl) | H  | CO              | h2 |                 |
| 18    | 6-(1-imidazolyl) | H  | CO              | h3 |                 |
| 19    | -                | Me | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 20    | -                | Me | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 21    | -                | Me | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 22    | 6-OMe            | Me | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 23    | 6-OMe            | Me | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 24    | 6-OMe            | Me | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 25    | 6-(1-imidazolyl) | Me | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 26    | 6-(1-imidazolyl) | Me | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 27    | 6-(1-imidazolyl) | Me | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 28    | -                | Me | CO              | h1 |                 |
| 29    | -                | Me | CO              | h2 |                 |
| 30    | -                | Me | CO              | h3 |                 |
| 31    | 6-OMe            | Me | CO              | h1 |                 |
| 32    | 6-OMe            | Me | CO              | h2 |                 |
| 33    | 6-OMe            | Me | CO              | h3 |                 |

【0098】

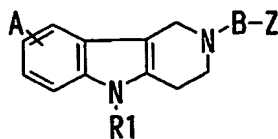
【表 2】

|    |                  |                    |                 |    |  |
|----|------------------|--------------------|-----------------|----|--|
| 34 | 6-(1-imidazolyl) | Me                 | CO              | h1 |  |
| 35 | 6-(1-imidazolyl) | Me                 | CO              | h2 |  |
| 36 | 6-(1-imidazolyl) | Me                 | CO              | h3 |  |
| 37 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h1 |  |
| 38 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h2 |  |
| 39 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h3 |  |
| 40 | 6-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h1 |  |
| 41 | 6-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h2 |  |
| 42 | 6-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h3 |  |
| 43 | 6-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h1 |  |
| 44 | 6-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h2 |  |
| 45 | 6-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h3 |  |
| 46 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h1 |  |
| 47 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h2 |  |
| 48 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h3 |  |
| 49 | 6-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h1 |  |
| 50 | 6-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h2 |  |
| 51 | 6-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h3 |  |
| 52 | 6-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h1 |  |
| 53 | 6-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h2 |  |
| 54 | 6-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h3 |  |

【0099】

【表 3】

第 2 表



| 化合物番号 | A                | R1 | B               | Z  | 物理恒数<br>[ ] 融点℃ |
|-------|------------------|----|-----------------|----|-----------------|
| 55    | -                | H  | CH <sub>2</sub> | h1 | amorphous&NMR   |
| 56    | -                | H  | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 57    | -                | H  | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 58    | 8-OMe            | H  | CH <sub>2</sub> | h1 | [176-180]       |
| 59    | 8-OMe            | H  | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 60    | 8-OMe            | H  | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 61    | 8-(1-imidazolyl) | H  | CH <sub>2</sub> | h1 | [206-210]       |
| 62    | 8-(1-imidazolyl) | H  | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 63    | 8-(1-imidazolyl) | H  | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 64    | -                | H  | CO              | h1 | [253-257]       |
| 65    | -                | H  | CO              | h2 |                 |
| 66    | -                | H  | CO              | h3 |                 |
| 67    | 8-OMe            | H  | CO              | h1 | [179-183]       |
| 68    | 8-OMe            | H  | CO              | h2 |                 |
| 69    | 8-OMe            | H  | CO              | h3 |                 |
| 70    | 8-(1-imidazolyl) | H  | CO              | h1 |                 |
| 71    | 8-(1-imidazolyl) | H  | CO              | h2 |                 |
| 72    | 8-(1-imidazolyl) | H  | CO              | h3 |                 |
| 73    | -                | Me | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 74    | -                | Me | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 75    | -                | Me | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 76    | 8-OMe            | Me | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 77    | 8-OMe            | Me | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 78    | 8-OMe            | Me | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 79    | 8-(1-imidazolyl) | Me | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 80    | 8-(1-imidazolyl) | Me | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 81    | 8-(1-imidazolyl) | Me | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 82    | -                | Me | CO              | h1 |                 |
| 83    | -                | Me | CO              | h2 |                 |
| 84    | -                | Me | CO              | h3 |                 |
| 85    | 8-OMe            | Me | CO              | h1 |                 |
| 86    | 8-OMe            | Me | CO              | h2 |                 |
| 87    | 8-OMe            | Me | CO              | h3 |                 |

【0100】

【表 4】

|     |                  |                    |                 |    |  |
|-----|------------------|--------------------|-----------------|----|--|
| 88  | 8-(1-imidazolyl) | Me                 | CO              | h1 |  |
| 89  | 8-(1-imidazolyl) | Me                 | CO              | h2 |  |
| 90  | 8-(1-imidazolyl) | Me                 | CO              | h3 |  |
| 91  | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h1 |  |
| 92  | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h2 |  |
| 93  | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h3 |  |
| 94  | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h1 |  |
| 95  | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h2 |  |
| 96  | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h3 |  |
| 97  | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h1 |  |
| 98  | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h2 |  |
| 99  | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h3 |  |
| 100 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h1 |  |
| 101 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h2 |  |
| 102 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h3 |  |
| 103 | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h1 |  |
| 104 | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h2 |  |
| 105 | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h3 |  |
| 106 | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h1 |  |
| 107 | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h2 |  |
| 108 | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h3 |  |

【0 1 0 1】

【表 5】

第 3 表



| 化合物番号 | A                | R1 | B               | Z  | 物理恒数<br>[ ] 融点℃ |
|-------|------------------|----|-----------------|----|-----------------|
| 109   | -                | H  | CH <sub>2</sub> | h1 | [137-140]       |
| 110   | -                | H  | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 111   | -                | H  | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 112   | 8-OMe            | H  | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 113   | 8-OMe            | H  | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 114   | 8-OMe            | H  | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 115   | 8-(1-imidazolyl) | H  | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 116   | 8-(1-imidazolyl) | H  | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 117   | 8-(1-imidazolyl) | H  | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 118   | -                | H  | CO              | h1 |                 |
| 119   | -                | H  | CO              | h2 |                 |
| 120   | -                | H  | CO              | h3 |                 |
| 121   | 8-OMe            | H  | CO              | h1 |                 |
| 122   | 8-OMe            | H  | CO              | h2 |                 |
| 123   | 8-OMe            | H  | CO              | h3 |                 |
| 124   | 8-(1-imidazolyl) | H  | CO              | h1 |                 |
| 125   | 8-(1-imidazolyl) | H  | CO              | h2 |                 |
| 126   | 8-(1-imidazolyl) | H  | CO              | h3 |                 |
| 127   | -                | Me | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 128   | -                | Me | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 129   | -                | Me | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 130   | 8-OMe            | Me | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 131   | 8-OMe            | Me | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 132   | 8-OMe            | Me | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 133   | 8-(1-imidazolyl) | Me | CH <sub>2</sub> | h1 |                 |
| 134   | 8-(1-imidazolyl) | Me | CH <sub>2</sub> | h2 |                 |
| 135   | 8-(1-imidazolyl) | Me | CH <sub>2</sub> | h3 |                 |
| 136   | -                | Me | CO              | h1 |                 |
| 137   | -                | Me | CO              | h2 |                 |
| 138   | -                | Me | CO              | h3 |                 |
| 139   | 8-OMe            | Me | CO              | h1 |                 |
| 140   | 8-OMe            | Me | CO              | h2 |                 |
| 141   | 8-OMe            | Me | CO              | h3 |                 |

【0102】

【表 6】

|     |                  |                    |                 |    |               |
|-----|------------------|--------------------|-----------------|----|---------------|
| 142 | 8-(1-imidazolyl) | Me                 | CO              | h1 | amorphous&NMR |
| 143 | 8-(1-imidazolyl) | Me                 | CO              | h2 |               |
| 144 | 8-(1-imidazolyl) | Me                 | CO              | h3 |               |
| 145 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h1 |               |
| 146 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h2 |               |
| 147 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h3 |               |
| 148 | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h1 |               |
| 149 | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h2 |               |
| 150 | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h3 |               |
| 151 | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h1 |               |
| 152 | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h2 |               |
| 153 | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CH <sub>2</sub> | h3 |               |
| 154 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h1 |               |
| 155 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h2 |               |
| 156 | -                | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h3 |               |
| 157 | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h1 |               |
| 158 | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h2 |               |
| 159 | 8-OMe            | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h3 |               |
| 160 | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h1 |               |
| 161 | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h2 |               |
| 162 | 8-(1-imidazolyl) | CH <sub>2</sub> Ph | CO              | h3 |               |

<sup>1</sup> H-NMR データ (重クロロホルム溶媒、内部標準 TMS)

単位は  $\delta$ 、なお括弧内の数値はプロトン比を表し、記号は s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : カルテット、m : マルチプレット、br : ブロード、brs : ブロードシングレット、dd : ダブルダブルレットを表す。

## 【0103】

化合物 55

1.5(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.7-2.9(m, 7H), 3.0-3.2(m, 3H), 3.8(d, 1H), 3.9(d, 1H), 7.0(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.3(d, 1H), 7.7(bs, 1H)

化合物 145

1.4(s, 3H), 1.8(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.3-2.4(m, 4H), 2.5-2.8(m, 2H), 3.0(m, 3H), 3.5(m, 1H), 4.0(d, 1H), 4.3(dd, 1H), 6.3(d, 1H), 6.6(m, 1H), 6.9-7.0(m, 2H), 7.2-7.3(m, 5H)

## 【実施例 3】

## 【0104】

## [製剤の調製]

本発明化合物を含有する製剤を以下の方法により調製した。

## 【0105】

経口剤 (有効成分 10 mg 錠)

|                    |         |
|--------------------|---------|
| 本発明化合物             | 10 mg   |
| 乳糖                 | 81.4 mg |
| コーンスターチ            | 20 mg   |
| ヒドロキシプロピルセルロース     | 4 mg    |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム | 4 mg    |
| ステアリン酸マグネシウム       | 0.6 mg  |



合計

120mg

上記のような組成となるように、本発明化合物 50g、乳糖 407g 及びコーンスターチ 100g を、流動造粒コーティング装置（大川原製作所（株）製）を使用して、均一に混合した。これに、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200g を噴霧して造粒した。乾燥後、20メッシュの篩を通し、これに、カルボキシメチルセルロースカルシウム 20g、ステアリン酸マグネシウム 3g を加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所（株）製）で 7mm×8.4R の臼杵を使用して、一錠当たり 120mg の錠剤を得た。

## 【実施例 4】

【0106】

## [in vitro 抗酸化脂質作用]

本発明化合物の in vitro 抗酸化脂質作用を、Malvy らの方法 (Malvy, c., et al., ) バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications, 1980年、第95巻、p. 734-737) に準じて、ラット脳ホモジネートでの過酸化脂質活性の測定により評価した。即ち、ラット脳を摘出し、水冷下、脳に5倍量のリン酸緩衝一生理食塩水溶液 (pH 7.4) (以下 PBS と略記する。) を加え、テフロンホモジナイザーでホモジナイズし、10,000g で 20 分間遠心分離し、上清の脳ホモジネートを調製した。調製した脳ホモジネートに 500  $\mu$ M システイン及び 5  $\mu$ M 硫酸第一鉄及び 1.0 mM KCl を加え、37℃ で 30 分間インキュベートし、過酸化脂質の分解で生じたマロンジアルデヒドをチオバルビツール酸法で測定した。測定値から本発明化合物の 50% 阻害濃度 (以下 IC<sub>50</sub> と略記する。) を求めた。結果を第 4 表に示す。本発明化合物は in vitro 抗酸化脂質作用を有していることが分かった。

【0107】

【表 7】

第 4 表

| 化合物番号 | in vitro 抗過酸化脂質作用<br>50% 阻害濃度 (IC <sub>50</sub> $\mu$ M) |
|-------|--|
| 1     | 0.34   |
| 10    | 0.50   |
| 58    | 0.54   |
| 対照-1  | 0.23   |
| 対照-2  | 0.23   |

## 【実施例 5】

【0108】

## [組織移行性]

本発明化合物の組織移行性は、ex vivo 抗過酸化脂質作用を測定することにより評価した。生理食塩水溶液或いは 1% ポリエチレン硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製：N I K K O L H C O-60）生理食塩水溶液に溶解又は懸濁した試験化合物を、一群 3 匹の SD 系雄性ラット（6 週齢）（日本 S L C 株式会社より入手）に 100mg/kg の割合で腹腔内投与した。投与 30 分後に頸動脈を切断して放血死させ、脳、心臓、腎臓を摘出した。実施例 4 に記載した方法で、各組織ホモジネートの過酸化脂質活性を測定した。本発明化合物の各組織における阻害率は対照群（生理食塩水投与群）と試験化合物投与群の過酸化脂質生成量から求めた。結果を第 5 表に示す。結果から、本発明化合物は組織移行性が高いことが明かである。

【0109】

【表 8】

第 5 表

| 化合物番号 | ex vivo 抗過酸化脂質作用<br>阻害率 (%) |    |    |
|-------|-----------------------------|----|----|
|       | 脳                           | 心臓 | 腎臓 |
| 1     | 98                          | 90 | 94 |
| 10    | 97                          | 94 | 90 |
| 58    | 96                          | 94 | 91 |
| 対照-1  | 68                          | 59 | 75 |
| 対照-2  | 45                          | 57 | 84 |

## 【実施例 6】

【0110】

[in vivo 抗酸化作用]

本発明化合物の in vivo 抗酸化作用をジャーナル・オブ・メディシナル・ケミスリー (J. Med. Chem.、1997年、第40巻、P. 559-573) 記載の方法に準じて、塩化第一鉄のマウス脊髄くも膜下腔内投与による異常行動や死亡率の抑制効果から評価した。S1c:ICR系雄性マウス(5週)(日本SLC株式会社より入手)、一群3~7匹を用い、50mM塩化第一鉄の生理食塩水溶液をマウスの第5-第6腰椎間より脊柱管に5 $\mu$ l投与した。症状観察は、塩化第一鉄投与20分から60分に行い、第6表に示す症状から60分後のスコアを求めた。試験化合物は生理食塩水溶液又は1%ポリエチレン硬化ヒマシ油(日光ケミカルズ社製NICKOL HCO-60)生理食塩水溶液に溶解又は懸濁し、塩化第一鉄投与30分前に腹腔内或いは経口投与した。本発明化合物の50%阻害用量(以下ID<sub>50</sub>と略記する)は対照群(生理食塩水投与群)のスコアと試験化合物投与群のスコアから求めた。結果を第7表に示す。結果から、本発明化合物は in vivo 抗酸化作用を有することが分かった。

【0111】

【表 9】

第 6 表

| スコア | 症状   |
|-----|--|
| 0   | 正常   |
| 1   | 下腹部または後躯端を頻繁に噛む  |
| 2   | 以下の変化が少なくとも1つ認められる<br>① 回転しつつ後躯を頻繁に噛む<br>② 外部刺激に対する過敏反応および攻撃反応<br>③ 振戦 |
| 3   | 間代性痙攣  |
| 4   | 強直性痙攣または後躯麻痺   |
| 5   | 死亡   |

【0112】

【表 10】

第 7 表

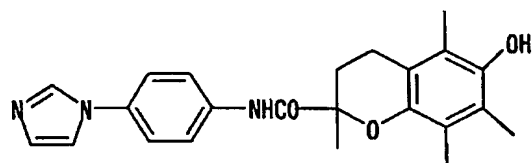
| 化合物番号 | in vivo 抗酸化作用<br>50%阻害用量 (ID <sub>50</sub> mg/kg) |      |
|-------|---|------|
|       | 腹腔内投与   | 経口投与 |
| 1     | 5.4   | 14   |
| 対照-1  | >30   | >30  |
| 対照-2  | 20  | 53   |

対照として国際公開第 00/00650 号に記載された化合物を用いた。

対照薬-1 は下記化合物である。

【0113】

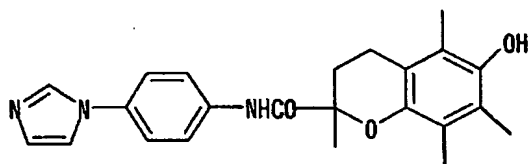
【化 34】



対照薬-2 は下記化合物である。

【0114】

【化 35】



【実施例 7】

【0115】

5-リポキシゲナーゼ (5-LO) 及び 15-リポキシゲナーゼ (15-LO) 阻害作用]

5-LO 阻害活性は Carter ら (Carter G. W, et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. : 256, 929-37, 1991) の方法を一部改変して測定した。即ち、ハンクス溶液中でヒト末梢血単核細胞と DMSO (最終濃度は 1%) に溶解した試験化合物をプレインキュベーション (37℃、15分) した後、さらに 30 μM A23187 を加えインキュベーション (37℃、30分) した。その結果生成するロイコトリエン B<sub>4</sub> をエンザイムイムノアッセイによって定量し、その値から試験化合物の 5-LO に対する 50% 生成抑制濃度 (μM) を算出した。結果を第 8 表に示す。

【0116】

15-LO 阻害活性は Auerbach ら (Auerbach B. J, et al, Anal. Biochem. : 201, 37 5-80, 1992) の方法を一部改変して測定した。即ち、ウサギ網状赤血球より得た 15-LO と DMSO (最終濃度は 1%) に溶解した試験化合物をリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中でプレインキュベーション (4℃、15分) した後、256 μM リノレイン酸を加えさらにインキュベーション (4℃、10分) した。その結果生成する 15-HETE を分光測光法 (OD<sub>660nm</sub>) によって定量し、その値から試験化合物の 15-LO に対する 50% 生成抑制濃度 (μM) を算出した。結果を第 8 表に示す。結果から、本発明化合物は 5-リポキシゲナーゼ (5-LO) 及び 15-リポキシゲナーゼ (15-LO) 阻害作用を有することが分かった。

【0117】

【表 11】

第 8 表

| 化合物番号 | リボキシゲナーゼ阻害作用<br>50%阻害用量 ( $IC_{50}$ $\mu M$ ) |       |
|-------|---|-------|
|       | 5-L0  | 15-L0 |
| 1     | 2.80  | 1.57  |
| 対照薬-3 | >10 (34%)                                     | 3.26  |
| 対照薬-4 | >10 (32%)                                     | 5.57  |

## 【実施例 8】

【0118】

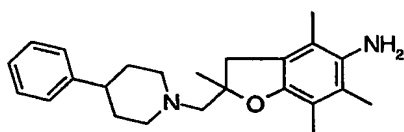
[急性経口毒性]

雄性マウスに本発明化合物の一回用量を経口投与した後、7日間観察し死亡率を求めた。結果を第9表に示す。

対照薬-3は下記化合物であり、

【0119】

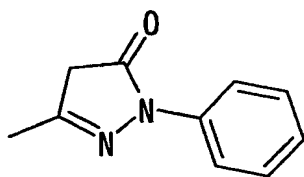
【化36】



対照薬-4は下記化合物 (edaravone) である。

【0120】

【化37】



結果から本発明化合物は急性経口毒性が低いことが分かった。

【0121】

【表 12】

第 9 表

| 化合物番号 | マウス急性経口毒性 ( $LD_{50}$ mg/kg) |
|-------|------------------------------|
| 1     | >300                         |
| 対照薬-3 | <300                         |

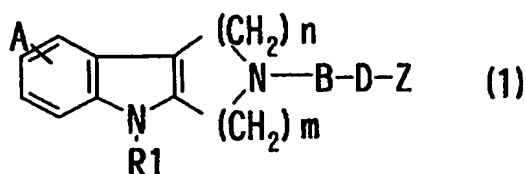
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】 本発明は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中等の虚血性臓器障害の治療や酸化細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供すること。

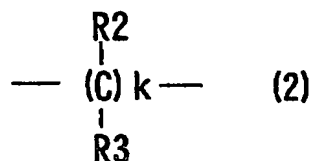
【解決手段】 式(1)

【化1】



〔式中、R1は水素原子又は置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基等を表し、Aはハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又は1-イミダゾリル基を表し、sは0から4の整数を表し、Bは、メチレン基又はカルボニル基を表し、n、mはそれぞれ独立して1又は2の整数を表し、Dは、式(2)

【化2】



(式中R2及びR3は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等を表し、kは、0～15の整数を表す。)に示す基を表し、Zは、置換されたクロマン-2-イル基、置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換されたチオクロマン-2-イル基、置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。〕で表される化合物またはその薬学的に許容される塩であり、さらに該化合物を有効成分として含有してなる抗酸化薬及びこれを用いた腎疾患治療薬、脳血管障害治療薬、網膜の酸化障害抑制薬、リポキシゲナーゼ阻害薬である。

認定・付加情報

|         |                |
|---------|----------------|
| 特許出願の番号 | 特願 2004-022958 |
| 受付番号    | 50400155911    |
| 書類名     | 特許願            |
| 担当官     | 笹川 友子 9482     |
| 作成日     | 平成16年 2月19日    |

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 1月30日



特願 2004-022958

出願人履歴情報

識別番号

[000004307]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町2丁目2番1号

氏 名

日本曹達株式会社